

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного препарата**  
**Иломедин®**

**Регистрационный номер:** П N015572/01

**Торговое наименование**

Иломедин®

**Международное непатентованное или группировочное наименование**

Илопрост

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

1 мл концентрата содержит 0,027 мг илопроста трометамола (соответствует 0,020 мг илопроста).

В 2,5 мл концентрата содержится 0,067 мг илопроста трометамола (соответствует 0,050 мг илопроста).

Вспомогательные вещества: трометамол, этанол 96%, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 1 М, вода для инъекций.

**Описание**

Прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор.

**Фармакотерапевтическая группа**

Антиагрегантное средство.

**Код АТХ**

B01AC11

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Илопрост является синтетическим аналогом простаглицлина, ингибирует агрегацию, адгезию и реакцию высвобождения тромбоцитов; расширяет артериолы и вены; повышает плотность капилляров (восстанавливает нарушенную микроциркуляцию при помощи индукции вазодилатации, торможения активации тромбоцитов, восстановления и защиты эндотелия, активации эндогенного фибринолиза и корректировки дисбаланса в системе цитокинов) и снижает повышенную сосудистую проницаемость, обусловленную медиаторами, такими как серотонин или гистамин, в системе микроциркуляции; активирует эндогенный фибринолиз; проявляет противовоспалительный эффект: подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, а также накопление лейкоцитов в поврежденной ткани, уменьшает выработку фактора некроза опухоли (ФНО альфа).

## **Фармакокинетика**

- **Распределение**

Равновесная концентрация в плазме крови достигается очень быстро, через 10—20 минут после начала внутривенной инфузии. Время ее достижения линейно зависит от скорости инфузии, при скорости инфузии 3 нг/кг/мин достигается концентрация, приблизительно равная  $135 \pm 24$  пг/мл. После окончания инфузии концентрация илопроста в плазме очень быстро снижается (это обусловлено очень высокой интенсивностью его метаболизма). Метаболический клиренс составляет примерно  $20 \pm 5$  мл/кг/мин. Период полувыведения из плазмы крови в терминальной фазе распределения составляет около 0,5 часа. Через два часа после прекращения инфузии содержание лекарственного вещества составляет менее 10% от равновесной концентрации. Связь с альбуминами плазмы крови составляет 60%.

- **Метаболизм и элиминация**

Илопрост метаболизируется, главным образом, путем  $\beta$ -окисления боковой карбоксильной цепи. В неизменном виде вещество из организма не выделяется. Главный метаболит — тетранорилопрост, обнаруживается в моче в свободном виде и в четырех конъюгированных формах диастереоизомеров. Как показали эксперименты на животных, тетранорилопрост фармакологически неактивен. Результаты исследований *in vitro* указывают на сходный характер метаболизма илопроста в легких после внутривенного введения или вдыхания.

- **Выведение**

Выведение илопроста после внутривенной инфузии у субъектов с нормальной функцией почек и печени в большинстве случаев характеризуется двухфазным профилем со средними периодами полувыведения продолжительностью, соответственно, 3-5 минут и 15-30 минут. Общий клиренс илопроста равен приблизительно 20 мл/кг/мин, указывая на то, что метаболизм илопроста происходит частично вне печени.

Было проведено исследование баланса массы с использованием илопроста, меченного  $^3\text{H}$ , у здоровых субъектов. После внутривенной инфузии выведение общей радиоактивности составило 81%, при этом 68% было выведено с мочой, а 12% - с фекалиями. Элиминация метаболитов из плазмы и выведение их с мочой имеют двухфазный характер, причем время полувыведения из плазмы составляет в первую фазу около 2 часов, во вторую — около 5 часов, а для мочи - соответственно 2 и 18 часов.

### При почечной недостаточности

В исследовании с использованием внутривенных инфузий илопроста было показано, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, периодически получающих лечение диализом, клиренс значительно ниже (средний клиренс =  $5 \pm 2$  мл/мин/кг), чем у пациентов с почечной недостаточностью, которые не получают лечение диализом (средний клиренс =  $18 \pm 2$  мл/мин/кг).

### При дисфункции печени

Поскольку илопрост интенсивно метаболизируется в печени, изменения печеночной функции влияют на концентрацию препарата в плазме крови. Результаты исследования с внутривенным введением препарата включали данные 8 пациентов, страдающих циррозом печени. Средний клиренс илопроста составил по расчетам 10 мл/мин/кг.

### Возраст и пол:

Фармакокинетика илопроста не зависит от возраста и пола больного.

## **Показания**

- Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) на поздних стадиях при критической ишемии конечностей в случаях отсутствия показаний к реваскуляризации.
- Тяжелые формы окклюзионного заболевания периферических артерий, особенно в случаях риска ампутации и при невозможности хирургической операции на сосудах или ангиопластики.
- Тяжелый синдром Рейно, ведущий к инвалидизации, не поддающийся терапии другими лекарственными средствами.

### **Противопоказания**

- Беременность, период лактации
- Повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата
- Патологические состояния, при которых действие илопроста на тромбоциты может повысить риск кровотечения (например, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровотечение).
- Тяжелая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев; острая сердечная недостаточность или хроническая застойная сердечная недостаточность II—IV стадии (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); тяжелые нарушения ритма сердечных сокращений.
- Подозрение на застойные явления в малом круге кровообращения.

### **С осторожностью**

У пациентов с нарушением мозгового кровообращения за последние 3 месяца (например, преходящее ишемическое нарушение, инсульт). Такие пациенты нуждаются в тщательной оценке соотношения пользы и риска лечения (см. также «Противопоказания»: риск кровотечения, например, внутричерепного кровотечения).

При почечной недостаточности, требующей диализа, и при циррозе печени выведение илопроста снижается (см. Способ применения и дозы).

Необходимо принять меры против дальнейшего снижения АД у пациентов с исходно (до начала терапии Иломедином) низкими цифрами АД; пациенты с тяжелыми заболеваниями сердца должны находиться под тщательным мониторингом контролем.

Следует учитывать возможность развития ортостатической гипотензии при переходе пациентов из горизонтального положения в вертикальное после окончания введения Иломедина.

### **Применение во время беременности и кормления грудью**

Иломедин не следует назначать женщинам в период беременности и лактации. Данные о применении илопроста у беременных женщин отсутствуют.

Согласно доклиническим исследованиям илопрост оказывает токсическое действие на плод у крыс, но не у кроликов и обезьян.

Так как потенциальный риск терапевтического применения илопроста при беременности не известен, при лечении илопростом женщины фертильного возраста должны использовать надежные средства контрацепции.

В настоящее время отсутствуют сведения о проникновении илопроста в грудное молоко у человека, однако, поскольку есть сведения о том, что илопрост может в небольшом количестве проникать в молоко у крыс, его не следует вводить кормящим матерям.

### **Применение у детей**

В настоящее время имеются лишь единичные отчеты о применении данного препарата у детей и подростков.

### **Способ применения и дозы**

Длительность лечения - до 4 недель.

Иломедин должен применяться только в условиях тщательного мониторингового контроля в больницах или амбулаторных учреждениях, располагающими соответствующими техническими возможностями.

Перед началом лечения у женщин следует исключить беременность.

Иломедин должен применяться только после разведения.

Раствор должен быть свежеприготовленным.

Содержимое ампулы и растворитель должны быть тщательно перемешаны.

#### *Разведение*

Необходимо строго соблюдать метод разведения в зависимости от способа введения раствора.

#### При использовании инфузомата (инфузионный насос)

Содержимое ампулы 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 100 мл.

Содержимое ампулы 2,5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 250 мл.

#### При использовании автоматического шприца

Содержимое ампулы 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 10 мл.

Содержимое ампулы 2,5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 25 мл.

После разведения Иломедин вводят ежедневно в виде 6-часовой инфузии в периферическую вену или установленный в центральной вене катетер. Скорость введения (доза) зависит от индивидуальной переносимости и составляет 0,5-2,0 нг на 1 кг массы тела в минуту.

Необходимо контролировать артериальное давление и ЧСС в начале инфузии и при каждом увеличении дозы препарата.

В течение первых 2-3 дней определяют индивидуальную переносимость препарата - лечение начинают со скорости введения 0,5 нг/кг/мин в течение 30 мин. После этого дозу ступенчато увеличивают на 0,5 нг/кг/мин примерно через каждые 30 мин. Точную скорость инфузии рассчитывают исходя из массы тела при максимальной переносимой дозе в пределах от 0,5 до 2,0 нг/кг/мин. (см. ниже, таблицы скорости инфузии при использовании инфузомата или автоматического шприца).

В зависимости от частоты таких побочных действий, как головная боль, тошнота или снижение АД, скорость инфузии следует уменьшать до максимально переносимой. При развитии тяжелых побочных действий инфузию необходимо прервать. Лечение должно быть продолжено обычно в течение 4 недель, применяя дозы, которые хорошо переносились в первые 2-3 дня предыдущего курса лечения.

*Скорость инфузии (мл/час) для введения различных доз при использовании инфузомата (инфузионного насоса)*

Следующая таблица может использоваться для расчета скорости инфузии, соответствующей массе тела конкретного пациента и дозе, которую требуется ввести.

Таблица 1

Масса тела (кг)	Доза (нг/кг/мин)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	<b>Скорость инфузии (мл/час)</b>			
40	6,0	12	18,0	24
50	7,5	15	22,5	30
60	9,0	18	27,0	36
70	10,5	21	31,5	42
80	12,0	24	36,0	48
90	13,5	27	40,5	54
100	15,0	30	45,0	60
110	16,5	33	49,5	66

*Скорость инфузии (мл/час) для введения различных доз при использовании автоматического шприца*

Следующая таблица может использоваться для расчета скорости инфузии, соответствующей массе тела конкретного пациента и дозе, которую требуется ввести.

Таблица 2

Масса тела, кг	Доза (нг/кг/мин)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	<b>Скорость инфузии (мл/час)</b>			
40	0,60	1,2	1,80	2,4
50	0,75	1,5	2,25	3,0
60	0,90	1,8	2,70	3,6
70	1,05	2,1	3,15	4,2
80	1,20	2,4	3,60	4,8
90	1,35	2,7	4,05	5,4
100	1,50	3,0	4,50	6,0
110	1,65	3,3	4,95	6,6

У пациентов с системной склеродермией, страдающих синдромом Рейно, для достижения улучшения, продолжающегося несколько недель, часто достаточно более короткого курса лечения (3-5 дней).

Не рекомендуется проводить непрерывные инфузии в течение нескольких дней из-за возможности развития тахифилаксии, выражающейся в ослаблении действия на тромбоциты, и возможности возникновения «синдрома рикошета», проявляющегося в повышении склонности к агрегации тромбоцитов при завершении курса терапии. Вместе с тем сообщения о каких бы то ни было клинических осложнениях, связанных с этими феноменами, отсутствуют.

При почечной недостаточности, требующей диализа, и при циррозе печени выведение илопроста снижается. В этих случаях необходимо снизить рекомендуемую дозу в 2 раза.

### **Побочное действие.**

Наиболее часто наблюдающимися нежелательными реакциями ( $\geq 10\%$ ), отмеченными при применении Иломедина в клинических исследованиях, являлись головная боль, приливы, тошнота, рвота, гипергидроз. Обычно эти побочные эффекты возникают в начале лечения при подборе максимально переносимой дозы и быстро исчезают с уменьшением дозы.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, отмеченными при применении Иломедина, являлись цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, судороги, гипотензия, тахикардия, бронхиальная астма, стенокардия, одышка и отек легких.

Другая группа побочных действий связана с реакциями в месте введения. Так, в месте введения может возникнуть покраснение и боль, а дилатация кожных сосудов иногда может привести к возникновению эритемы в виде полосы над местом инфузии.

Нежелательные побочные эффекты, отмеченные при применении Иломедина в ходе клинических исследований, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$  и  $\leq 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $\leq 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$  и  $\leq 1/1000$ ), очень редкие ( $\leq 1/10000$ ).

Профиль безопасности Иломедина оценивается на основе объединенных данных клинических исследований и постмаркетингового применения. Приблизительные показатели частоты основаны на суммарной базе данных по 3325 пациентам, получавшим илопрост в ходе как контролируемых, так и неконтролируемых клинических исследований, или в рамках программы благотворительно-испытательного использования. Данные получены главным образом у пожилых пациентов и пациентов с множественной патологией, страдающих от окклюзионной болезни периферических артерий в III и IV стадиях, а также у пациентов с облитерирующим тромбангиитом.

<b>Система организма</b>	<b>Очень частые</b>	<b>Частые</b>	<b>Нечастые</b>	<b>Редкие</b>
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита		
Нервная система	Головная боль	Апатия, спутанное сознание, головокружение/вертиго,	Судороги*, обмороки, тремор, беспокойство, депрессия, галлюцинации,	

		парестезия/ повышенная кожная чувствительность / гиперестезия/ чувство жжения, беспокойство/ возбуждение, заторможенность, сонливость	мигрень	
Орган зрения			Нарушение четкости зрения, раздражение слизистой оболочки глаз, боль в глазах.	
Орган слуха				Вестибулярные нарушения
Сердечно-сосудистая система	Приливы	Гипотензия*, тахикардия*, брадикардия, стенокардия*, повышенное артериальное давление	Инфаркт миокарда*, сердечная недостаточность*, аритмия/ экстрасистолия, цереброваскулярные расстройства*/ цереброваскулярная ишемия, эмболия легочной артерии*, тромбоз глубоких вен.	
Кровь и лимфатическая система			Тромбоцитопения	
Органы дыхания		Одышка*	Бронхиальная астма*, отек легких*.	Кашель

Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, рвота.	Диарея, абдоминальный дискомфорт/боль.	Диарея с кровью, ректальное кровотечение, диспепсия, ректальные тенезмы, запор, отрыжка, дисфагия, сухость во рту/изменение вкуса.	Проктит
Гепатобилиарная система			Желтуха	
Кожа и подкожная ткань	Гипергидроз		Зуд	
Опорно-двигательная система		Боль в жевательных мышцах/тризм, миалгия/артралгия.	Тетания/мышечные спазмы, гипертонус.	
Почки и мочевыделительная система			Боль в области почек, везикальные тенезмы, изменения в показателях мочи, дизурия, нарушения со стороны мочевыводящих путей.	
Общая патология и нарушения в месте введения		Боль, гипертермия/повышение температуры тела, ощущение тепла, общая слабость/недомогание, озноб, утомляемость/усталость, жажда, местные реакции (эритема, боль, флебит).	Реакции гиперчувствительности	



\*Сообщалось об угрожающих жизни последствиях или летальном исходе.

Илопрост может провоцировать стенокардию, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Применение илопроста в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов, гепарином или антикоагулянтами непрямого действия (производными кумарина) повышает риск кровотечения.

### **Передозировка**

- Симптомы передозировки

Может ожидать снижение АД, а также головная боль, приток крови к лицу, тошнота, рвота и диарея. Возможны повышение АД, брадикардия или тахикардия, боль в голених или в спине.

- Лечение при передозировке

Рекомендуется прерывание инфузии, дальнейшее мониторирование пациентов и симптоматическая терапия.

Специфические антидоты неизвестны.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

Из-за возможного взаимодействия нельзя смешивать Иломедин в одном растворе с другими лекарственными препаратами.

Илопрост усиливает антигипертензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов и всех сосудорасширяющих средств, а также ингибиторов АПФ. Если же возникает значительная артериальная гипотензия, АД удается скорректировать, уменьшив дозу илопроста.

Поскольку илопрост подавляет функции тромбоцитов, его применение в комбинации с гепарином или антикоагулянтами непрямого действия (производными кумарина) или другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами фосфодиэстеразы и вазодилататорами из группы нитратов, например, молсидомином), может повысить риск кровотечения. В подобном случае инфузию Иломедина следует прекратить.

Применение ацетилсалициловой кислоты в дозе до 300 мг в сутки курсом 8 дней, предшествующее применению Иломедина, не оказывало никакого влияния на фармакокинетику илопроста. В исследовании на животных было обнаружено, что илопрост может вызывать снижение равновесной концентрации препаратов тканевого активатора плазминогена (ТАП) в плазме. Результаты исследований у человека показывают, что инфузии илопроста не затрагивают фармакокинетику многократных пероральных доз дигоксина у пациентов, и что при одновременном применении с препаратами ТАП илопрост не оказывает влияния на его фармакокинетику.

В экспериментах на животных сосудорасширяющее действие илопроста ослаблялось, если подопытные животные предварительно получали глюкокортикостероиды, однако ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов при этом не изменялось. Значение этих данных для клиники пока не установлено.

Хотя клинических исследований не проводилось, исследования *in vitro*, в ходе которых изучался ингибирующий потенциал илопроста в отношении активности ферментов системы цитохрома P450, выявили, что существенное подавление метаболизма лекарственных средств этими ферментами в результате воздействия на них илопроста маловероятно.

### **Особые указания**

В надежде на успех консервативной терапии илопростом не следует откладывать хирургическую операцию больным, нуждающимся в экстренной ампутации ноги (например, при инфицированной газовой гангрене).

Пациентам следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения.

Случайное введение неразбавленного раствора Иломедина в близлежащие ткани может привести к их локальному изменению в месте инъекции (покраснение, боль, зуд, чувство жара).

Следует избегать приема препарата внутрь и его попадания на слизистые оболочки.

Попадая на кожу, илопрост может привести к длительной, хотя и безболезненной, эритеме. Поэтому необходимо соблюдать осторожность и избегать контакта препарата с кожей. При попадании илопроста на какой-либо участок кожи его следует немедленно промыть большим количеством воды или физиологическим раствором натрия хлорида.

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мкг/мл.

По 1 мл или 2,5 мл в ампулы вместимостью соответственно 1 мл и 3 мл из бесцветного стекла типа 1 с точкой разлома и двумя кольцами – красного и желтого цвета. По 1 или 5 ампул в картонный поддон. 1 поддон с 1 или 5 ампулами или 4 поддона с 5 ампулами вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Срок годности**

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

### **Производитель**

Берлимед С.А., Испания

ул. Франсиско Алонсо, 6/н Полигон Санта-Роза 28806 Алькала-де-Энарес (Мадрид), Испания

Berlimed S.A., Spain  
C/ Francisco Alonso, s/n Poligono Santa Rosa 28806 Alcala de Henares (Madrid), Spain

**За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:**

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18 стр. 2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

[www.bayer.ru](http://www.bayer.ru)

**Данная версия инструкции действует с 22.01.2020**